

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N^o —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Willy RINTZLER

Né le 15 août 1913, à Vienne (Autriche)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

L'HÉPATOTHÉRAPIE
DANS LES
SYNDROMES NEURO-ANÉMIQUES

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Willy RINTZLER

Né le 15 août 1913, à Vienne (Autriche)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

L'HÉPATOTHÉRAPIE

DANS LES

SYNDROMES NEURO-ANÉMIQUES

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHÉVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OI IVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LE LONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SEZARY.			

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Qui n'ont jamais cessé de me guider et
de me soutenir. Avec mon immense amour
filial.*

A MADemoiselle R. H. S.

*En témoignage de ma profonde affec-
tion.*

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine et de la Chirurgie
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*Nous le remercions de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence de
cette thèse, en l'assurant de notre admira-
tion et de notre dévouement.*

A la mémoire
du PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUIS GARRELON
Chef des travaux de Physiologie à la Faculté de Paris

*Nous avons perdu en lui un grand Maître
et un grand Ami.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT-DREYFUS

Médecin de l'Hôpital Cochin
Ancien Interne-Lauréat des Hôpitaux
Ancien Chef de Clinique et Chef de Laboratoire
de la Faculté de Paris

*Qui nous a prodigué ses excellents con-
seils pendant l'élaboration de cette thèse.
Avec notre plus vive gratitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage

M. LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR CUNÉO
M. LE PROFESSEUR RATHERY
M. LE PROFESSEUR CHEVASSU
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-VALENSI
M. LE DOCTEUR TIXIER
M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE
M. LE PROFESSEUR GOUGEROT
M. LE DOCTEUR WEISSENBACH
M. LE PROFESSEUR LEMIERRE
M. LE PROFESSEUR GUILLAIN

*Qu'ils veuillent bien trouver ici toute notre
gratitude pour leur docte enseignement.*

Externat

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JACQUES LEVEUF

*Dont la bienveillance à notre égard a
toujours été d'un précieux soutien pour
nous. Très sincère reconnaissance.*

M. LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ (*in memoriam*)
M. LE PROF. AGR. RAOUL BOULIN

Respectueux dévouement.

L'HÉPATOTHÉRAPIE

DANS LES

SYNDROMES NEURO-ANÉMIQUES

Introduction.

Le traitement des syndromes neuro-anémiques par le foie ou des extraits de foie a révolutionné l'étude pathogénique et surtout le pronostic de cette affection autrefois quasi-fatale. Il n'est donc pas étonnant que de très nombreux auteurs se soient intéressés à cette thérapeutique nouvelle, et qu'on trouve dans la littérature du monde entier des travaux innombrables sur un sujet qui ne date que d'une douzaine d'années.

Cette thèse, nous l'écrivons à un moment où une autre grande maladie, la plus terrible de toutes, afflige à nouveau les hommes : la guerre. Que cette circonstance exceptionnelle nous permette un instant de sortir de notre sujet proprement dit. Nous avons eu l'occasion, pendant l'élaboration de ce travail, de consulter des auteurs de toutes les nationalités, Français, Allemands, Anglais, Américains, Suisses, Danois, Italiens, Polonais, Roumains, Autrichiens, et tant d'autres. Ils n'avaient tous qu'un but, collaborer modestement à la solution d'un même problème, en

se consultant entre eux, chacun bénéficiant dans ses recherches des travaux des autres. Souhaitons que cette collaboration sera un jour la seule admise par tous les peuples.

Rendons hommage au nom des malades guéris à quelques-uns des principaux auteurs, médecins, hommes de science, pharmaciens, qui ont mis au point ce traitement. Minot et Murphy furent en 1926 les premiers à démontrer l'effet de la méthode de Whipple chez l'homme. En France, la première observation à évolution d'ailleurs favorable est due à Crouzon, Mathieu et Gilbert-Dreyfus en 1927. Deux ans après, Gänsslen découvre le Campolon, extrait de foie injectable et qui fut pendant longtemps le plus utilisé en Europe. Le premier extrait injectable en France est dû à Rolland. Citons enfin Castle dont les préparations à base de muqueuse gastrique sont un adjuvant très précieux de l'hépatothérapie.

Le nombre des travaux déjà existants nous a fait hésiter d'en augmenter la liste. Nous avons cependant cru utile de rassembler d'une part de nombreux cas ayant été publiés isolément, et d'en tirer quelques conclusions. D'autre part, à côté de ce travail de pure compilation, nous avons voulu comparer les résultats de ces cas avec nos observations personnelles.

Nos observations sont inédites, nous avons pu les recueillir dans le Service du Professeur M. Labbé à l'Hôpital Cochin. Le fait qu'il s'agit d'un service de médecine générale nous tient à l'abri d'une opinion préconçue.

CHAPITRE I

Résumé clinique des syndromes neuro-anémiques.

Trois grands groupes de symptômes réalisent l'unité dans les différents aspects cliniques que peut prendre un syndrome neuro-anémique. Ce sont :

- 1^o Les troubles neurologiques ;
- 2^o L'anémie ;
- 3^o Les troubles digestifs.

S'installant progressivement, chez un sujet ayant en général dépassé la quarantaine, on peut voir apparaître des troubles nerveux chez un malade anémique depuis quelque temps. Dans d'autres cas, les troubles nerveux suivent l'apparition des troubles digestifs, ou apparaissent en même temps que l'anémie pouvant même la précéder. Dans nos observations personnelles, les troubles digestifs précédaient l'apparition des signes nerveux et anémiques.

1^o Le syndrome nerveux peut présenter des formes très variées, les formes frustes sont presque la règle dans les anémies pernicieuses. Les troubles importants, donnant des tableaux cliniques caractéristiques,

se rencontreraient dans environ 30 % des cas (Jacarelli). Dans cette description schématique nous nous basons sur la classification de Roger et Olmer.

A. — Les formes médullo-anémiques comprennent :

a) La dégénérescence combinée médullaire subaiguë. C'est la forme la plus fréquente. Elle se manifeste par des paresthésies, des troubles moteurs et des troubles de la sensibilité profonde ;

b) Les formes pseudo-tabétiques, qui se définissent par leur nom ;

c) Les formes paraplégiques pures, soit flasques, soit spasmodiques.

D'ailleurs, il existe des formes empruntant des signes à plusieurs groupes, les formes paréto-tabétiques par exemple. Les troubles sphinctériens sont fréquents dans les médulloses, et nous en verrons le gros inconvénient du point de vue de l'efficacité thérapeutique, ainsi que les dangers auxquels ils exposent les malades.

Les lésions anatomiques ont été magistralement décrites par Déjerine et son école, il ne nous appartient pas de revenir sur cette question.

B. — Les formes encéphalo-anémiques et les formes psycho-anémiques. Les premières, se manifestant par de la dysarthrie, des hémiplegies, de l'aphasie, des crises épileptiques sont assez rares. Par contre, les psycho-anémies sont fréquentes (une fois

sur deux ?). Elles peuvent prendre une allure de dépression, ou au contraire d'excitation, parfois elles sont mixtes (folie circulaire, etc.) Le type clinique le plus souvent rencontré est celui du délire paranoïde, ce qui d'ailleurs fut le cas de notre observation II. A vrai dire, les formes pures sont rares, et on rencontre souvent des troubles psychiques plus ou moins marqués associés aux autres syndromes nerveux.

Au point de vue anatomo-pathologique on a bien décrit diverses petites lésions, affectant soit la substance nerveuse elle-même, soit les petits vaisseaux cérébraux. Mais selon P.-E. Weil il s'agirait plutôt de « désordres fonctionnels vraisemblablement toxiques et d'un certain degré d'ischémie cérébrale ».

C. — Les formes polynévro-anémiques enfin, peu fréquentes, mais très sensibles au traitement hépatique.

2^o L'Anémie est dans la majorité des cas une anémie de Biermer, mais peut être du type hyperchrome non biermérien (sans mégalo blastes.) Ce peut être une anémie secondaire à un néoplasme de l'estomac, un leiomyome du gros intestin (Mathieu), une parasitose, une intoxication benzolique (Laignel-Lavastine), une tuberculose, une imprégnation paludéenne, une gastrectomie (Dreyfus). C'est même parfois une anémie hypochrome microcytique (Witts, Merklen et Gounelle, Chevallier, Alajouanine et Stewart.) Ces dernières donnent d'ailleurs volontiers des syndromes pseudo-hystériques.

On peut donc voir des S. N. A. dans n'importe quelle variété d'anémie, et le tableau nerveux ne varie pas en général suivant la formule sanguine. Nous retiendrons cependant que le plus souvent il s'agit d'une vraie anémie de Biermer. *Dans notre étude thérapeutique nous nous attacherons uniquement aux anémies dites cryptogénétiques, sans étiologie précise.*

3^o Le syndrome digestif comprend en dehors de signes d'apparence banale (anorexie, vomissements, pesanteurs, etc.) des signes caractéristiques. Telle est la glossite de Hunter, fréquente, mais non constante. L'anachlorhydrie se retrouve presque toujours chez ces malades. La gastroscopie enfin, révèle souvent des plaques blanchâtres, mais ne peut être pratiquée que par un spécialiste. Citons en passant le syndrome de Plummer-Vinson, avec dysphagie œsophagienne, qui est rare. En l'absence de glossite et de gastroscopie on conçoit que le diagnostic de cancer de l'estomac se pose souvent. Le cas est d'autant plus délicat qu'un néoplasme peut se compliquer d'un S. N. A. C'est la radiographie qui tranchera le diagnostic, comme ce fut le cas dans nos deux observations.

L'évolution du S. N. A. d'apparence primitive, qui nous intéresse le plus, est fatal lorsqu'il s'agit d'anémie aplastique. Quant aux formes plastiques biermeriennes, elles s'aggravent progressivement. Les autres formes ont un pronostic meilleur.

Nous n'avons pas l'intention d'entrer ici dans les discussions compliquées de la pathogénie des S. N. A.,

qui nous entraînerait trop loin de notre sujet. Nous avons cependant trouvé au cours de nos lectures une conception nouvelle, purement hypothétique d'ailleurs, mais séduisante (V. Schilling) qui se résume ainsi : cinq facteurs seraient nécessaires au maintien du fonctionnement neuro-sanguin normal. Ce sont :

- le fer (Fe),
- un facteur antianémique secondaire (s),
- l' « extrinsic factor » de Castle (e), peut-être une vitamine ?
- l' « intrinsic factor » de Castle (i),
- et un facteur nerveux spécial (n).

La combinaison Fe + s donnerait le principe anti-chlorotique.

La combinaison e + i donnerait le principe anti-pernicieux.

La combinaison i + n donnerait le principe anti-myélosique.

Dans les cas qui nous intéressent (signes nerveux et anémie) on pourrait dresser le tableau suivant que nous nous sommes permis de simplifier un peu pour augmenter sa clarté.

Fe	s	e	i	n	Syndrome correspondant
—	—	—	—	—	
+	+	—	+	0	anémie normoblastique avitaminosique + médullose
+	+	—	—	+	anémie normoblastique mégaloocytaire + S. N. légers
+	+	0	0	(0)	anémie pernicieuse mégaloocytaire + médullose
0	+	0	0	0	cas hépato-réfractaires, ferro-sensibles

Dans ce tableau :

+	signifie	présence
—	»	diminution
0	»	absence.

CHAPITRE II

Observations

Observation I

M^{me} Marie Le..., âgée de 69 ans, entre dans le service le 6 avril 1938 pour asthénie, difficulté de la marche et dyspnée d'effort.

Depuis 2 ans environ la malade est très fatiguée, elle a maigri de 5-6 kilos, et présente des troubles digestifs : pesanteurs, vomissements faciles, digestions difficiles, mais jamais d'hématémèse. Par contre, quelques selles sanglantes (Le sang rouge suit les matières).

Dans les antécédents ; rien en dehors de quelques rhumatismes entre 20 et 30 ans.

A l'examen, on est frappé par l'extrême pâleur des téguments, des muqueuses, des conjonctives. L'amaigrissement est important. L'exploration de l'abdomen montre un foie et une rate normales. Pas de tumeur palpable. Les battements de l'aorte sont perçus avec une grande netteté. L'examen cardio-vasculaire révèle un souffle systolique de la pointe avec un éclat du 2^e bruit. T. A. à 10/6. Enfin, la recherche des réflexes tendineux les montre extrêmement faibles aux deux membres inférieurs, mais la marche est possible. La pupille droite réagit bien à la lumière. (Cata-

racte à gauche depuis 15 ans). Rien dans les urines. Pas de parasites dans les selles. Les radiographies du tube digestif sont négatives. La rectoscopie montre quelques hémorroides pouvant expliquer les hémorragies passagères.

La formule sanguine du 7 avril montre :

Globules rouges	640.000
Hémoglobine	22 %
Valeur globulaire	1,72
Globules blancs	1.800
Polynucléaires neutro	54 %
Polynucléaires éosino	1
Mononucléaires moyens	29
Mononucléaires grands	3
Lymphocytes	12
F. de transition	1

Anisocytose, poïkilocytose.

Il s'agissait donc d'une anémie grave, hyperchrome. Mais à aucun moment de la maladie la présence de mégalocytes a été signalée.

Devant ce tableau, on fait d'emblée six ampoules d'Hépatrol intramusculaire par jour, six transfusions de sang à 300 gr. au courant du mois d'avril, et quelques adjuvants : sérum physiologique, solu-camphre, spartéine. Malgré ce traitement d'attaque, les signes nerveux s'accusent :

Le 29 avril, la malade se plaint de fourmillements dans les membres supérieurs et surtout dans les membres inférieurs. La diminution de la force motrice des quatre membres est importante, plus marquée aux extrémités, et la station debout est impossible. Les réflexes patellaire et achilléen ont disparu, il existe un signe de Babinski bilatéral. Quant à la sensibilité, on note des troubles aussi bien de la sensibilité tactile (Hypoesthésie), que de la sensibilité

thermique (surtout aux jambes) et profonde (la malade ne reconnaît pas la forme des objets qu'on lui met dans sa main, elle ne peut déterminer la position de ses orteils). Et pourtant, à ce moment, le nombre de ses globules rouges est déjà monté à 2.600.000 avec une valeur globulaire de 1,09. Le mois suivant, on ajoute 50 gr. de foie cru par jour au traitement.

A partir du mois de juin, l'Hépatrol *injectable* est donné à raison de 6 ampoules *par la bouche* (suivant la méthode préconisée par Chevallier), associée au Stomacol (extrait gastrique) pendant quinze jours; la progression de la formule sanguine est régulière (voir tableau).

On arrête l'Hépatrol depuis la deuxième moitié du mois de juillet, et on donne 1 gr. 50 d'Agaric (Kéfir à hautes doses d'après Faber), en associant à partir du mois d'août 4 mgr. de Strychnine par jour. Cette méthode réussit également très bien, et le nombre des globules rouges monte à 4.880.000 le 24 août 1938, lorsqu'on prescrit six séances d'ionisation calcique. L'effet fut désastreux. Le 22 septembre les globules rouges sont à 3.360.000, et malgré la reprise de l'Hépatrol depuis une semaine, un nouvel examen montre le 21 octobre 1.860.000 globules rouges, sans compter que la malade est dans un état de grande asthénie et vomit fréquemment.

Mais trois mois de traitement hépatique et hépatogastrique intensif (4 ampoules de Campolon alternant avec 3 ampoules d'Hépatrol ou 3 ampoules d'Hémopylore, et au mois de novembre 12 ampoules d'Hépatrol par jour pendant cinq jours) relèvent progressivement la formule sanguine qui le 18 janvier 1939 est à 5.400.000. En même temps, la malade qui depuis quelques jours s'exerce à des mouvements actifs, recommence à marcher après huit mois

d'impotence. Elle commence à la même date à se servir de ses mains. Il n'y a pas encore, cependant, réapparition des réflexes. Le signe de Babinski existe toujours.

A partir de ce moment, jusqu'à ce jour, le traitement est de 3 ampoules d'Hépatrol P/O par jour. La formule sanguine est à peu près constante, cependant pas encore assez élevée (vers 4.000.000).

Voici un résumé de l'état de la malade le 21 septembre.

a) Appareil nerveux : démarche un peu raide mais assez sûre, la malade se sert normalement de ses mains qui ont presque retrouvé leur force normale.

Les réflexes rotuliens et achilléens existent, le signe de Babinski est douteux.

Les troubles de la sensibilité superficielle et profonde persistent.

b) Appareil digestif : il persiste une anorexie insurmontable, malgré l'administration d'acide chlorhydrique.

c) Anémie : voici la dernière formule du 21 septembre 1939 :

Globules rouges.....	4.080.000
Hémoglobine	70 %
Valeur globulaire.....	0,85
Globules blancs.....	7.000
Polynucléaires neutro.....	40
Polynucléaires éosino.....	19,5
Mononucléaires moyens....	18,5
Lymphocytes	17
Monocytes	5

d) Cœur et vaisseaux : le souffle systolique persiste. La T. A. est à 14-9.

TABLEAU RÉSUMANT L'OBSERVATION I.

Date	Globules rouges	Hb	V. G.	Globules blancs	Eosino	Remarques
7. 4.38	640.000	22 %	1,72	1.800	1	
16. 4.38	2.080.000	47 %	1,12	2.200	7	
27. 4.38	2.600.000	57 %	1,09	3.400	4	Station debout impossible
2. 5.38	2.660.000	57 %	1,07	4.000	5	
21. 5.38	3.460.000	59 %	0,85	6.800	4	
3. 6.38	4.060.000			4.600	8	
18. 7.38	4.780.000	85 %	0,88	8.600	17	Arrêt Hépatrol
24. 8.38	4.880.000	86 %	0,88	6.200	29	Trait. électrique 12 au 30
22. 9.38	3.360.000	65 %	0,96	4.200	5	Reprise Hépatrol 27/9
21.10.38	1.860.000	48 %	1,28	2.000	12	
5.11.38	2.140.000	47 %	1,09	10.000	3	
17.11.38	3.040.000	56 %	0,92	9.200	4	
29.11.38	3.760.000	65 %	0,86	8.000	18,5	
16.12.38	4.460.000	75 %	0,84	7.800	32,5	
30.12.38	4.700.000	86 %	0,81	6.200	24	
18. 1.39	5.400.000	77 %	0,79	7.000	30	Marche devient possible
3. 2.39	4.740.000			10.400	30	
28. 2.39	4.920.000	85 %	0,86	8.000	30	
27. 3.39	4.980.000	89 %	0,88	11.400	28	
28. 4.39	4.360.000	80 %	0,91	5.400	33	
20. 5.39	3.900.000	67 %	0,84	7.200	30,5	
27. 6.39	4.460.000	80 %	0,89	9.200	21,5	
24. 7.39	4.880.000	85 %	0,87	6.000	16	Arrêt Hépatrol 30/7
30. 8.39	3.700.000	70 %	0,94	5.000	13	Reprise Hépatrol 31/8
21. 9.39	4.080.000	70 %	0,85	7.000	19,5	

Observation II.

M^{me} Berthe D..., âgée de 59 ans, entre dans notre service le 14 septembre 1939, dans un état de fatigue générale, et avec divers troubles dont le début semble remonter à 4 ans environ.

A ce moment, la malade est déjà fatiguée, anorexique. Et un matin, brusquement elle a une sensation de « jambes coupées », sans cependant faire de chute, et la marche reste possible. D'autres troubles, assez vagues, s'ajoutent au tableau clinique dans cette période : Des troubles digestifs attirent l'attention sur une ptose gastrique et sur un foie un peu gros et sensible ; et une pyurie passagère, avec le diagnostic de rein mobile. En même temps, la malade maigrit.

Au mois de mars 1939, au lever d'une angine grippale, la malade se plaint de douleurs dans la région lombaire, empêchant parfois tout mouvement, douleurs sourdes, continues, et irradiant en ceinture vers l'abdomen. En même temps apparaissent des douleurs à type de tiraillements et en ceinture à la partie supérieure des cuisses.

Un mois environ avant l'entrée de la malade dans notre service, on assiste à une recrudescence de tous les symptômes : A la fatigue générale s'ajoutent de petits malaises et un état subfébrile. La marche devient impossible. Il existe des troubles de la miction avec quelques douleurs dans la région vésicale et dysurie. A cette recrudescence de symptômes anciens s'ajoute un signe nouveau : la parésie des deux mains avec quelques sensations de fourmillement et d'engourdissement.

Notons enfin dans les antécédents plus éloignés une hystérectomie totale pour utérus fibromateux à l'âge de 48 ans, ayant probablement laissé quelques adhérences.

A l'examen, on se trouve en présence d'une femme pâle et jaunâtre, asthénique, ayant maigri de 18 kilos en l'espace de 4 ans, anorexique avec un dégoût plus marqué pour la viande, les graisses et le lait, avec une température aux environs de 38°, et présentant quelques nausées sans

vomissements et quelques bourdonnements d'oreilles. La langue est lisse, vernissée, brillante, le goût affaibli.

Au point de vue cardio-vasculaire, la malade se plaint de palpitations. L'auscultation du cœur montre des bruits assourdis et un souffle systolique faible de la pointe. Le pouls est à 72, la T. A. à 15-7.

L'abdomen est un peu ballonné, tympanique. Le foie dépasse les fausses côtes de trois travers de doigt, il est dur, assez régulier, légèrement sensible. La rate est percutable sur deux travers de doigt.

L'examen du système nerveux montre :

- Aux membres inférieurs : des réflexes tendineux un peu vifs, mais pas de clonus du pied ou de la rotule ;
- des erreurs fréquentes dans l'appréciation du toucher et de la piqure, avec conservation de la sensation du chaud et du froid ;
- l'existence d'un signe de Babinski bilatéral ;
- la force segmentaire très diminuée explique l'impossibilité de la marche.

Tous ces signes paraissent plus marqués du côté droit, ils varient légèrement suivant le moment de l'examen.

- Aux membres supérieurs : les réflexes tendineux et ostéo-périostiques sont normaux ;
- la sensibilité objective semble peu touchée ;
- la force segmentaire des bras est normale, par contre, il existe une parésie des deux mains.
- Il existe en outre des troubles psychiques à type paranoïde, la malade semble méfiante et se croit persécutée.
- La rétention urinaire enfin est totale, on est obligé de sonder.

Le reste de l'examen somatique ne révèle rien d'anormal. Il n'y a pas d'œdème, pas de ganglions. Dans les urines, ni sucre ni albumine.

Devant ces signes, différents diagnostics pouvaient se discuter. Le mauvais état général : asthénie, anorexie, amaigrissement, anémie, chez une femme de 59 ans devait faire penser à un néoplasme digestif. Les examens radiographiques cependant ne révélaient qu'un estomac allongé, une légère périduodénite, un dolichocôlon transverse. Mais aucune image de néoplasme. D'autre part, la sévérité des signes neurologiques nous fit pratiquer une ponction lombaire et des radiographies de la colonne. L'examen du liquide céphalo-rachidien et des radiographies est resté absolument négatif. Quant à l'examen du sang, il montra une urée à 0 gr. 40 ‰ , et une réaction de B.-W. négative.

C'est la formule sanguine qui devait nous donner les renseignements les plus précieux. Voici cette formule, du 15 sept. 1939 :

Globules rouges.....	1.660.000
Hémoglobine.....	40 %
Valeur globulaire.....	1,2
Globules blancs.....	3.000
Polynucléaires neutro....	69 %
Mononucléaires moyens...	16
Lymphocytes.....	10,5
Monocytes.....	3,5
Métamyélocytes.....	0,5
Myélocytes neutro.....	0,5
Hématies nucléées.....	2 %
Anisocytose, poïkilocytose.	

Il s'agissait donc d'une anémie grave, hyperchrome et plastique, et le diagnostic de syndrome neuro-anémique a été retenu.

Le traitement institué a été le suivant : 8 ampoules d'Hépatrol intra-musculaire par jour, sondages quotidiens à cause de la rétention urinaire et 0 gr. 10 de bleu de méthylène. De plus, on fait une transfusion de 300 gr. le 30 sept. pour activer la régénération sanguine. Enfin, à partir du 3 oct. on prescrit en plus une cuillerée à café de Stomacol par repas et XX gouttes d'acide chlorhydrique par jour.

Voici les résultats actuels de ce traitement : les troubles psychiques ont été les premiers à s'atténuer, dans l'espace de quelques jours. Après trois semaines, la vivacité des réflexes tendineux aux membres inférieurs persiste. La sensibilité superficielle est très atteinte, la malade prend un bouchon qu'on met dans sa main pour un bout de coton. La notion du goût s'améliore. La rétention d'urine avait cédé après deux semaines, mais il persiste une cystite (colibacilles et pyocyanique) traitée par des lavages antiseptiques. La formule sanguine du 9 oct. est la suivante :

Globules rouges.....	2.200.000
Hémoglobine.....	55 %
Valeur globulaire.....	1,2
Globules blancs	4.600
Polynucléaires neutro	62 %
Polynucléaires baso	0,5
Polynucléaires éosino.....	3
Mononucléaires moyens ..	5,5
Lymphocytes	24
Monocytes.....	5

Anisocytose très marquée avec *mégaloctose*. Poikilocytose.

CHAPITRE III

Etude de l'hépatothérapie dans les syndromes neuro-anémiques.

1. Administration.

Le foie de veau cru a été le premier médicament hépatique utilisé, mais les doses énormes souvent indispensables à une bonne conduite du traitement et son goût fade constituaient un obstacle souvent sérieux à l'amélioration de la maladie. On imagine difficilement un malade en anorexie totale absorbant 2 kgr. de foie de veau cru par jour, dose cependant nécessaire parfois.

Nous n'insisterons pas ici sur les différents artifices culinaires qui doivent rendre supportable ce traitement. Chaque service a dans ce domaine sa spécialité propre, depuis la pulpe de foie au jus d'orange des Américains jusqu'aux sandwiches au beurre d'anchois de Fiessinger. La méthode la plus simple consiste encore à donner le foie haché finement dans du bouillon. Mais finalement toutes ces combinaisons ingénieuses échouent chez beaucoup de malades.

Aussi les premiers extraits hépatiques ont-ils été un grand pas en avant. Extraits secs (assez altérables) et buvables d'abord, ils furent purifiés et donnèrent les extraits injectables. Après les travaux de Cohn et Minot (1927), les laboratoires américains Eli-Lilly préparèrent leur « Reticulogen ». Ce dernier, ainsi que l'extrait fabriqué par Valentine furent employés par Suzman et donnèrent des résultats excellents. En Allemagne, le « Campolon » de Gänsslen (1929) connaît des succès analogues, de même que l'« Hépatopson » dont se sert Blaschy. En France, le premier extrait hépatique injectable fut celui de Rolland, sous le nom d'« Hépatrol ». C'est ce dernier qui a été le traitement de base dans nos deux observations. Nous employons les ampoules de 1 cm³ qui correspondent à 30 gr. de foie de veau frais, mais dont l'activité est égale à celle de 125 gr. administrés *per os*. Les spécialités par la suite ont été nombreuses, et il n'est pas possible d'en donner une liste complète. Les plus employés sont entre autres : l'extrait hépatique Choay (Aubertin), l'« Hépatoglycérol » (Ecole de Montpellier), « l' Hépacrine » de Debat, et de nombreux produits composés tels que le « Pancrinol » de Debat (polyglandulaire) et l'« Hémopylore » de J. Gautier (foie, estomac, pyllore) dont la forme injectable n'est dans le commerce que depuis le mois de mars 1939 (1). Les auteurs italiens utilisent volontiers l'« Hepatrat » (Jacarelli). Terminons cette énumération un peu

1. Lettre du 19 octobre 1939.

sèche par un produit qui n'est qu'à l'étude, mais dont les propriétés sont déjà connues en partie. Le Professeur Karrer, de Zurich, travaille depuis trois ans dans son laboratoire à la préparation d'un extrait très concentré évitant l'injection de doses massives, en espérant de découvrir la nature chimique du principe anti-pernicieux. Ses préparations sont cent fois plus concentrées que par exemple le « Campolon ».

L'administration parentérale est certainement plus active que celle *per os*. Elle est « beaucoup » plus active pour Villaret et Justin-Besançon, pour Parneshek et Castle, etc. Elle n'est que « un peu » plus active pour Chevallier. Pris *per os*, les extraits injectables ont une action plus forte.

La voie employée en général pour les injections est la voie intra-musculaire. Les extraits s'absorbent moins bien par voie sous-cutanée. Par contre, la voie intra-veineuse (Gänsslen, Tzanck, Fontes et Zergas, etc.), serait deux fois plus active pour Frank, Lethe et Milton.

Le plus souvent, on utilise en même temps la voie buccale et la voie intra-musculaire (Murphy, Connery, Goldwater). Chaque mode d'administration a d'ailleurs ses indications particulières. Nous les verrons au chapitre suivant.

2. — Posologie.

La thérapeutique hépatique doit être très intense, et d'autant plus qu'il s'agit de formes plus graves.

Les doses administrées correspondent parfois à des quantités considérables de glande fraîche, d'où la difficulté de se contenter de faire absorber aux malades du foie de veau cru. Le traitement d'attaque dans une forme sérieuse comprenant par exemple 16 ampoules d'extrait, comme nous le verrons tout à l'heure, correspond à l'activité de plus de deux kilogrammes de foie de veau ! Cette thérapeutique est la même que dans toutes les anémies pernicieuses (en dehors des adjuvants), peut-être cependant faut-il administrer des doses encore plus fortes dans les syndromes N.-A. ?

Dans la conduite du traitement nous distinguerons : l'urgence, le traitement d'attaque dans les formes graves et moyennes, le traitement d'entretien, enfin le traitement de sécurité.

Le véritable médicament dans le cas d'urgence n'est d'ailleurs pas le foie. C'est dans ces cas que la transfusion sanguine a ses indications majeures. La transfusion pouvant être un peu chocante, on pourra par exemple faire le premier jour une transfusion de 300 cc. et instituer le lendemain le traitement d'attaque des formes graves. Il consiste en une petite transfusion de 100 cc., l'injection de 4 ampoules d'extrait hépatique I/V matin et soir, et l'ingestion de 8 ampoules d'extrait hépatique dans la journée. Chevallier recommande les extraits injectables même pour l'absorption P/O, ces extraits étant plus actifs, et nous suivons cette indication. Nous n'avons pas expérimenté la voie intra-veineuse, la voie I, M semble moins risquée. C'est la voie communément employée.

dans les formes moyennes. On prescrira par exemple, 4 ampoules d'extrait hépatique I/M et 200 gr. de foie de veau cru P/O. (Les ampoules dont nous parlons ont une contenance de 1 cc. Elles ont été décrites dans le chapitre précédent).

Notre malade (obs. I) a reçu jusqu'à douze ampoules I/M pendant quelques jours. Dans le deuxième cas, où l'anémie est moins grave, nous avons donné 8 ampoules I/M par jour.

A quel moment faut-il passer de la dose d'attaque à la dose d'entretien ? On se guidera surtout sur les résultats hématologiques. La disparition de la mégalo-cytose est un très bon signe qui permet de diminuer la dose. Dans les cas où il n'existe pas de mégalo-cytose, le nombre des globules rouges revenu à un taux sensiblement normal nous guidera. Pour ce traitement d'entretien nous administrons en général 3 ampoules d'extrait hépatique P/O. Insistons enfin avec Pryluecki sur la nécessité de petites doses de sécurité que le malade devra prendre indéfiniment. Cette précaution évitera les rechutes toujours possibles, beaucoup moins sensibles au traitement.

En conclusion : il est nécessaire de faire un traitement ininterrompu autant que faire se peut. Et il faut encourager les malades à supporter ces traitements longs, souvent désagréables et assez coûteux, mais indispensables à leur guérison.

3. — Intolérances, inconvénients, contre-indications.

Nous avons déjà pu entrevoir quelques difficultés de l'hépatothérapie. Elles sont souvent la cause de l'échec du traitement. Toutefois, nous ne pouvons admettre comme causes d'échec certains faits souvent invoqués par les auteurs, tels que l'indocilité du malade, l'impossibilité de faire une injection intra-veineuse, la cherté du produit, des fautes de technique. A notre avis, il faut réserver cette dénomination aux échecs *véritables*, c'est-à-dire aux cas où le foie, malgré une administration *correcte*, ne réussit pas à guérir ou à améliorer le malade.

On a signalé des abcès à l'endroit de l'injection (mais une faute d'asepsie est toujours possible), des cas de non-résorption du produit (injections trop superficielles ?), quelques douleurs locales, etc. De rares observations signalent des accidents du type anaphylactique (Curschmann).

Il est en principe contre-indiqué de faire absorber du foie de veau cru dans l'azotémie et dans l'arthritisme, mais d'autres observations (M. Lian et Mlle Heilmann) nous prouvent qu'il est parfaitement possible de faire bénéficier des malades azotémiques et hypertendus du traitement hépatique.

Dans les anémies hypochromes l'hépatothérapie est inutile ; on peut donc les considérer comme une contre-indication.

4. — Mécanisme d'action.

Si l'action favorable du foie sur les S. N. A. est certaine, elle est purement empirique, car en ce qui concerne le mécanisme intime de cette action nous sommes réduits aux hypothèses.

La première idée cependant qui devait venir à l'esprit est celle d'une suppléance. Si l'organisme avait besoin de suc hépatique, c'est qu'il n'était pas capable d'en fabriquer lui-même en quantité ou en qualité suffisante. Mais N. Fiessinger fit les épreuves fonctionnelles du foie chez un certain nombre de malades atteints d'anémie de Biermer ; galactosurie provoquée, épreuve du rose Bengale, etc. donnèrent des chiffres normaux.

Il devait donc s'agir d'un facteur antianémique, qui bien que déposé dans le foie, était élaboré ailleurs dans l'organisme. Et pour Castle l'interaction du suc gastrique sur la viande donnait naissance à ce facteur, le suc gastrique fournissant un principe intrinsèque, la viande un principe extrinsèque. Restent encore deux grandes questions à résoudre : quelle est exactement l'action du facteur antianémique, et quelle est sa nature ?

Nous éliminerons d'emblée une action sur la production d'acide chlorhydrique par la muqueuse gastrique. Bien que dans certains cas très favorables on ait pu constater la reprise de cette sécrétion (V. Schilling, Gansslen, etc.), il est admis par la majorité des auteurs que l'achylie est précisément le symptôme le

plus tenace de l'affection, Hecht, Johenssenn, Connery et Joliffe considérant go cas à évolution favorable, les auteurs italiens (Jacarelli) ainsi que nos observations personnelles confirment cette opinion.

Une action antihémolytique est possible *a priori*. Il pourrait s'agir d'un principe se fixant sur les globules rouges en les protégeant, se fixant sur une « hémolysine », ou neutralisant une toxine hémolytique. La question est à l'étude.

Il est cependant plus probable que les extraits de foie agissent en stimulant le fonctionnement des organes hématopoiétiques et en particulier, celui de la moelle osseuse (Gianni). Un fait hématologique capital vient appuyer cette théorie : c'est la crise réticulo-cytaire qui se manifeste dans le sang après un temps plus ou moins court de traitement. C'est aussi le myélogramme, dont la mégaloblastose initiale se transforme en normoblastose (après un traitement de deux jours et demi dans un cas de Loeffler). D'ailleurs, les deux possibilités, Hématopoïèse et Antihémolyse ne s'excluent pas.

Quant à la nature du principe actif, l'école vitaminique (et dualiste d'ailleurs) pense avec Stepp, Kuhn, Schröder, etc., que c'est la vitamine B₁ qui améliorerait les troubles nerveux, tandis que « l'intrinsic factor » de Castle agirait sur l'anémie. Opinion discutable, puisque les extraits hépatiques purs (Ungley, West et Dakin) ne contenant ni vitamine A ni vitamine B agissent aussi favorablement. Il est certain malgré tout que l'expérience clinique montre

une accélération du traitement quand on lui associe la vitamine B₁. L'action d'autres vitamines a été discutée, elle nous semble moins importante.

De même, le rôle du fer en tant que principe actif des extraits hépatiques ne nous semble pas primordial. Nous réservons les indications de la thérapeutique ferrique aux formes hypochromes des S. N. A.

Pourquoi enfin, le foie agit-il sur les troubles nerveux ? Ce n'est pas en améliorant l'anémie, puisqu'alors tous les S. N. A. tout au moins récents devraient être améliorés par cette thérapeutique. Or, ce n'est pas le cas, et on connaît de nombreuses observations où les troubles nerveux se sont installés longtemps après le début du traitement, ce qui a même amené certains auteurs à penser que l'hépatothérapie pouvait provoquer ces troubles. L'augmentation de la fréquence des S. N. A. depuis l'hépatothérapie est un argument de plus pour cette opinion. Nous pensons cependant avec la plupart des auteurs que la cause de cette augmentation apparente est due au fait que l'hépatothérapie empêche les malades de mourir de leur anémie et peut parfois permettre l'apparition des troubles nerveux qui sans cela n'auraient pas eu le temps d'évoluer. Mais l'amélioration des signes nerveux par suite de l'augmentation des globules rouges est indiscutable dans les formes psycho-anémiques, puisque l'ischémie des centres joue un rôle important dans ces formes (Weil).

On a également pensé à l'action d'une hormone ou

d'une substance neutralisant une « neurotoxine » (Davison et Michaud). Ce qui semble acquis, c'est que cette action ne porte pas seulement sur les centres nerveux, mais aussi et peut-être surtout sur les nerfs périphériques. Les formes les plus sensibles au traitement ne sont-ce pas précisément les formes du type polynévrite ?

Le rôle du foie peut être double, son action s'exerce peut-être à la fois sur l'anémie et sur le syndrome nerveux. Si avec Minnich on admet une cause commune aux troubles N.-A., cette action serait unique. Elle le serait aussi pour ceux qui admettent l'identité des facteurs anti-anémique et anti-myélosique. Il n'est pas impossible enfin, que les extraits contiennent plusieurs principes actifs.

Nous avons essayé de montrer dans quelques phrases la complexité du problème que nous nous sommes posé. Les points d'interrogation y sont encore fort nombreux. Qu'il nous soit permis d'en mettre un de plus à la fin de ce chapitre, puisqu'il est capital : l'action du foie est-elle symptomatique ou curative ?

5. — Résultats cliniques.

Avant de demander au traitement hépatique de guérir des troubles nerveux installés depuis plus ou moins longtemps, peut-on compter sur lui pour empêcher leur apparition dans un cas d'anémie grave ? La réponse précise à cette question se heurte à une difficulté de diagnostic. Les signes nerveux n'appa-

raissent souvent que très progressivement, et il faut un examen très attentif, systématique, pour les déceler. Il se peut alors que des troubles nerveux décrits après le début du traitement aient en réalité existé avant. Ce détail technique mis à part, certaines observations rapportant l'apparition de troubles nerveux malgré le traitement sont indiscutables. Tels sont par exemple les deux cas observés par Natham et Steinberg, où les signes nerveux sont apparus malgré la guérison de l'anémie. Un cas analogue de Lombardi s'est terminé finalement par la mort en six mois. Pourtant, la clinique courante montre que les symptômes nerveux sont très rares quand le nombre de globules rouges atteint 5.000.000 (P. E. Weil et Stan), et Schulten conclut à l'action prophylactique du traitement, qui nous paraît suffisant s'il est bien conduit. Dans notre observation II, l'hépatothérapie n'a cependant pas empêché l'évolution d'une paraplégie flasque à son début, malgré l'augmentation du nombre des globules rouges et l'évolution très favorable ultérieure.

On s'est, inversement, demandé si le traitement hépatique pouvait prévenir l'apparition de l'anémie dans les cas de myélite funiculaire à formule sanguine normale. Il faut répondre affirmativement à cette question, puisque d'une façon générale les anémies déclarées sont plus sensibles au traitement que les troubles nerveux. A plus forte raison, leur prévention doit être possible. C'est ce qui se confirme en pratique, et il en découle une règle thérapeutique :

celle de traiter toutes les myélites funiculaires par le foie. Le cas intéressant de Alajouanine, Mauric et Boudin nous montre que ces myélites sont curables, et que le traitement doit être continué après la guérison de celle-ci, si l'on ne veut pas courir le risque de voir une anémie apparaître secondairement.

L'anémie, avons-nous dit, est beaucoup plus sensible au traitement que les troubles nerveux. On peut dire que pratiquement il n'y a pas de maladie de Biermer vraie qui soit hépato-résistante, l'action du foie a un caractère presque spécifique sur cette affection (Chevallier, Moutier, Stewart). Peut-on parler d'hépatorésistance dans le cas que publient Paulian et Aricesco (Anémie pernicieuse et parésie) ? La dose employée n'a été que de 200 gr. de foie de veau par jour, ce qui nous semble insuffisant. Par contre, une observation de Vedel, Vidal et Chaptal montre que même les anémies au pronostic le plus sombre (anémie *aplastique* et paraplégie spasmodique) sont susceptibles d'amélioration, tout au moins passagère.

Sous l'influence du traitement, les signes cliniques de l'anémie (pâleur, asthénie, dyspnée, tachycardie, etc.) s'améliorent rapidement. En même temps, le malade prend du poids, les papilles linguales repoussent et le goût s'améliore (notre obs. II), mais même après un long traitement l'anachlorhydrie persiste dans l'immense majorité des cas (notre obs. I) et avec elle, une anorexie gênant beaucoup la convalescence.

L'action du traitement sur les troubles nerveux est

celle qui a particulièrement attiré notre attention. Dans une appréciation globale il est indispensable de mettre à part les formes psycho-anémiques et poly-névro-anémiques, dont le pronostic est tout différent de certaines formes médullaires. Nous étudierons donc ces différentes formes séparément.

Les psycho-anémies comportent un excellent pronostic, et cela probablement à cause de la pauvreté des lésions anatomiques. Dans les observations de psycho-anémies *pures*, nous relevons celles de Suzman qui guérit deux cas sur trois, ce troisième n'entrant probablement pas dans le cadre des psycho-anémies proprement dites, puisqu'il semble s'agir d'une démence précoce s'accompagnant d'anémie, d'après l'auteur même. Le seul fait qui donne à réfléchir dans ses « 100 observations de S. N. A. » est l'étiquette de « psychose » qu'il attache à deux S. N. A. mortels. La réserve qu'il faut avoir dans l'interprétation de certains cas est démontrée dans une observation de Goldkuhl. Il s'agit d'une psycho-anémie pure, « hépato-résistante » et guérie ultérieurement par le Campolon. Laüfer, Mlle Cholakova dans sa thèse (obs. XVIII), Lombard, citent d'autres cas favorables. Segall, publiant dans sa thèse une observation de Dano et 4 observations personnelles, conclut avec son maître P.-E. Weil : « Il n'y a pas de psycho-anémie hépato-résistante ». Il existe, en effet, même une observation de Weil et Cahen, où malgré l'existence d'une anémie *aplastique* les troubles psychiques disparaissent en quelques semaines. Les troubles psy-

chiques sont aussi les premiers à disparaître dans les formes *associées* à d'autres symptômes nerveux, et ces syndromes combinés constituent un excellent matériel de comparaison en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique par rapport aux différentes formes nerveuses. Ainsi, dans la première observation publiée en France, celle de Crouzon, Mathieu et Gilbert-Dreyfus (anémie pernicieuse avec paraplégie spasmodique et troubles psychiques) ces derniers sont les premiers à disparaître, dans l'espace de quelques jours seulement. Deux observations de Lottig (avec signes paréto-tabétiques associés), celle de Paulian et Aricesco (anémie pernicieuse, paraplégie flasque et troubles psychiques), et aussi notre observation II, confirment ces résultats rapides.

En ce qui concerne les polynévro-anémies, nous ignorons même si des échecs probants ont été publiés. Les observations de Flament, de R. Picard (dont les résultats sont en général assez défavorables dans les autres S. N. A.), deux cas de Van Gehuchten, deux cas de Cossa et Raybaut, etc., démontrent la sensibilité de ces formes au traitement hépatique.

Le troisième groupe que nous avons à envisager est le plus important de tous. C'est celui des médullo-anémies, le plus vaste, le plus varié, le plus discuté et malheureusement aussi celui dans lequel l'activité thérapeutique est souvent mise à l'échec. Et cela se comprend facilement, vu les lésions anatomiques importantes dans ces formes. Il est impossible d'exposer en détail les nombreuses observations publiées

depuis les échecs du début (Seyderhelm, Schottmüller, Biberfeld) jusqu'aux résultats actuels plus favorables, et de considérer toutes les opinions depuis Curschmann « qui n'a jamais vu de résultat favorable », jusqu'à Van Gehuchten, pour qui toute sclérose combinée médullaire subaiguë doit en principe s'améliorer (pourtant, dans sa statistique de 11 S. N. A. on trouve 4 scléroses combinées, dont deux seulement ont guéri). Mais ici encore, il faut insister sur la nécessité de considérer séparément les différentes formes cliniques, puisqu'elles ont un pronostic différent.

Les anatomo-pathologistes nous apprennent que les syndromes avec lésions des cordons postérieurs évoluent mieux que ceux dans lesquels les cordons latéraux sont atteints. En nous rappelant la physiologie de la moelle, et en comparant ces données avec la régression des signes cliniques, nous constatons leur concordance. Ainsi, Baker, Bordley et Longcope concluent après examen de 33 cas, que ce sont les troubles sensitifs et les paresthésies qui régressent le plus facilement. Or, on sait la localisation des faisceaux sensitifs dans les cordons postérieurs de la moelle. Baudouin et Schaffer pensent aussi que ce sont surtout les troubles subjectifs qui s'améliorent le mieux. Néanmoins nous verrons que les améliorations et même les guérisons ne sont pas rares quand il s'agit de troubles moteurs. D'ailleurs, la guérison est rarement totale. Mais ici encore nous distinguerons les différentes formes cliniques.

Les scléroses combinées médullaires subaiguës ont été l'objet de nombreux travaux américains, relativement optimistes, car les statistiques faites sur un grand nombre de malades en général, donnent rarement des améliorations inférieures à 50 %. L'opinion est partagée à ce sujet, et nous ne reprendrons pas ici la liste des auteurs d'opinion favorable, défavorable et moyenne, qu'on trouvera dans le très bel ouvrage de Roger et Olmer. Dans ces formes, il faut se garder d'être trop optimiste. Elles guérissent parfois, s'améliorent souvent, et s'arrêtent presque toujours dans leur évolution (ce qui n'est pas suffisant, puisque les malades restent souvent grabataires dans ces cas.)

Le pronostic des paraplégies est essentiellement différent suivant qu'il s'agit d'une forme flasque ou d'une forme spasmodique. Les paraplégies flasques évoluent vers l'amélioration : les malades de Blaschy, Paulian et Aricesco, Aubertin et Wester (un cas à évolution particulièrement rapide), de même que la malade de notre observation I, ont pleinement profité du traitement hépatique. Grabataire pendant huit mois, notre malade marche actuellement sans aide, sans canne. Toute autre est l'évolution des paraplégies spasmodiques, qui nous semblent bien la variété la plus résistante à l'hépatothérapie. L'espoir qu'on pouvait avoir après la première publication de Crouzon, Mathieu et Gilbert-Dreyfus ne s'est pas réalisé, et de nombreux cas publiés ultérieurement ont relevé des échecs (Lottig, R. Picard, Paulian et Aricesco, Mlle Cholakova (obs. V). Même Van Gehuchten, opti-

miste par ailleurs, relève sur trois cas un échec total, une amélioration partielle, une amélioration totale. Et on peut conclure avec Baker, Bordley et Longcope, que la spasticité est un élément très résistant à la thérapeutique par le foie. Nous n'avons pas pu suivre pendant très longtemps notre malade de l'observation II. Mais le fait qu'elle présente une paraplégie spasmodique que viennent encore compliquer des troubles sphinctériens et une cystite, nous fait réserver le pronostic malgré l'augmentation régulière de ses globules rouges.

Les formes pseudo-tabétiques enfin, ont un pronostic meilleur. Récemment, Cossa et Raybaut rapportent deux cas à bonne évolution, dont l'un a été amélioré après dix jours seulement de traitement.

En conclusion, nous constatons que souvent l'amélioration sanguine va de pair avec une amélioration neurologique. Nombreux sont encore les cas où l'amélioration sanguine est la seule à se produire. Dans quelques cas rares, enfin, l'hépatothérapie n'a d'effet ni sur l'un ni sur l'autre des syndromes. Nous étudierons ces cas dans un chapitre spécial.

6. — Résultats hématologiques.

L'image hématologique au cours du traitement hépatique des S. N. A. n'offre rien de particulier du fait de l'atteinte neurologique. Elle est cependant un test important de l'activité du traitement.

La première modification qu'on peut noter dans

son évolution est la crise réticulocytaire (Minot, Murphy et Stetson). Elle se manifeste quelques jours après le début du traitement, en moyenne vers le 4^e, 5^e, 6^e, 7^e jour, parfois elle est plus précoce encore. On appelle réticulocytes les jeunes érythrocytes caractérisés par la « *substantia granulo-filamentosa* », et leur apparition se fait d'abord dans la moelle osseuse qui les déverse dans le sang périphérique. Ils peuvent atteindre une proportion de 15 à 20 %.

L'amélioration hématologique suit cette crise, mais l'augmentation du nombre des globules rouges est plus lente. Il faut un traitement énergique pour voir monter leur chiffre en moyenne de 1 à 3 millions, dans l'espace de trois semaines. L'hémoglobine augmentant en proportion moins considérable, son pourcentage absolu croît, mais la valeur globulaire baisse en même temps. C'est probablement puisque l'hémoglobine est en général moins diminuée par rapport au nombre des globules rouges. L'anisocytose et la poïkilocytose diminuent, et ce sont les mégaloctes qui persistent en dernier. Pour cette raison nous nous basons sur leur absence pour diminuer les doses de foie. Les globulins, augmentés primitivement, régressent lentement pour revenir à leur chiffre normal.

Les modifications de la formule blanche consistent tout d'abord en une hypopolynucléose qui, sous l'influence du traitement, s'invertit de telle sorte que les polynucléaires dépassent le chiffre normal avant de revenir à leur nombre habituel. Ce fait a déjà été

signalé par Minot et Murphy. Les chiffres dépassent souvent 10.000 et dans notre observation I nous pouvons distinguer 3 poussées au-dessus de 10.000 avec un maximum de 11.400.

En dehors de cette modification globale des globules blancs, on a signalé une augmentation du pourcentage normal des éosinophiles sous l'influence du traitement hépatique. Cette éosinophilie fréquente, assez tardive, a été décrite par Minot et Murphy pour la première fois. Signalée par la suite par Ordway et Gorham, Whitby et Giauni, elle a fait l'objet d'un article de Aubertin et Jean Lereboullet. Selon ces auteurs, elle peut aller jusqu'à 31 %. Dans notre observation I, nous avons été frappé par le chiffre de 33 %. Pourtant, notre malade est exempt de parasitose, et à son entrée son éosinophilie était à 1 %. Ces faits montrent que l'hépatothérapie est bien en cause, et les deux arrêts que nous avons été obligés de faire dans le traitement le prouvent, en même temps qu'ils démontrent la signification favorable de l'éosinophilie : lors du premier arrêt, les éosinophiles tombent de 29 % à 5 %, les globules rouges de 4.880.000 à 3.360.000. Au deuxième arrêt, les éosinophiles tombent de 16 % à 13 %, les globules rouges de 4.880.000 à 3.700.000. La reprise du traitement fait monter les éosinophiles la première fois de 5 % à 12 %, la deuxième fois de 13 % à 19,5 %.

Il est possible qu'on puisse rapprocher cette éosinophilie de l'éosinophilie anaphylactique, d'autant plus que quelques auteurs ont voulu interpréter cer-

tains échecs par une véritable réaction de Herxheimer (Bremer, V. Schilling, Silbermann). De toute façon l'éosinophilie n'est pas spécifique au traitement hépatique, puisqu'on l'observe avec une égale fréquence lorsqu'on emploie des extraits gastriques.

Citons pour mémoire l'évolution du taux de la bilirubinémie qui d'abord augmenté va en diminuant, de même que celui de la réserve alcaline.

7. — Echecs.

Nous avons déjà eu l'occasion de les entrevoir dans les pages précédentes. Nous avons vu quelles étaient les formes nerveuses les plus résistantes au traitement hépatique : paraplégies spasmodiques en premier lieu, scléroses combinées de la moelle ensuite. Deux notions anatomiques les dominent : l'importance des lésions nerveuses (Bremer) et surtout l'ancienneté de ces lésions, et non pas la gravité des signes cliniques (V. Schilling).

En ce qui concerne les anémies, ce sont les formes aplastiques qui ne réagissent pas au traitement, les anémies hypochromes et les formes d'anémie pernicieuse mégalocytaire hépato-résistante, mais ferrosensible.

Pourtant, il existe des cas hépato-résistants qui n'entrent pas dans l'une ou l'autre de ces catégories. Après avoir éliminé la possibilité d'une infection parfois inaperçue (entérite, cystite, infection rhinopharyngée), on a alors invoqué des facteurs divers,

tenant à la réaction spécifique de chaque individu. Suzman pense à un défaut d'absorption du médicament et à sa destruction dans le tractus digestif (facilement évitable par les injections). Schaller et Neumann sont d'avis qu'il s'agit d'un simple affaiblissement d'ailleurs réversible, et la « différence des réponses suivant le malade » est évidemment peu explicite. Pour V. Schilling il s'agirait d'un besoin individuel en fer et en vitamines, et Liotta pense à une diminution partielle de l'activité des organes hématopoiétiques associée à des troubles endocriniens. On voit combien la question est complexe.

Dans un autre ordre d'idées, il faut enfin signaler la communication de Lemaire de Louvain, qui incrimine l'activité inconstante de certains extraits.

CHAPITRE IV

Association de l'hépatothérapie à d'autres traitements.

1. Thérapeutique gastrique.

Par son importance, cette thérapeutique nouvelle, inaugurée par Castle, mériterait une place beaucoup plus importante que celle à laquelle nous devons nous limiter ici. Elle comprend les extraits gastriques, pyloriques, et l'administration d'acide chlorhydrique. Pour cependant marquer son importance, citons la conclusion de Witts, fondée sur l'étude de 264 cas d'anémie grave dans l'espace de 3 ans et demi : « la gastrothérapie met à l'abri des complications médullaires. » On peut donc l'employer à l'exclusion du foie, Graveron expose les résultats de cette thérapeutique dans sa thèse. Le plus souvent cependant, on associe les deux méthodes, et leurs effets ne s'ajoutent peut-être pas simplement. Pour Fontes, Zerfas, Holmer, les extraits gastriques rendraient les extraits hépatiques trois ou quatre fois plus actifs. Différentes associations ont été étudiées dans les thèses de Mouras et de Lombard.

2. Transfusion sanguine.

La transfusion constituait le traitement capital des S. N. A. avant la découverte de l'hépatothérapie. Elle donnait quelques améliorations. Actuellement, elle prend la place d'un adjuvant précieux, surtout employé en cas d'urgence et au début du traitement. On lui associe parfois de petites quantités d'insuline (Walinski), dix unités par jour par exemple.

3. Vitamines.

La parenté des S. N. A. avec certaines avitaminoses (bériberi, pellagre, scorbut) est soutenue par certains auteurs (Stepp, Kuhnau, Schröder, etc.) et sans entrer dans les discussions pathogéniques, il est cliniquement certain que dans quelques cas les vitamines, et surtout la vitamine B₁, ont une action favorable sur les troubles nerveux (peut-être indépendante de toute cause étiologique). Aussi l'a-t-on préconisée comme adjuvant, de même que la vitamine C.

4. Fer.

Autrefois le médicament principal de toute anémie, il possède aujourd'hui ses indications précises. Il est indispensable dans les anémies hypochromes. On emploie dans ce cas le carbonate ou le sous-carbonate de fer à hautes doses, 6 à 8 gr. par jour. Le protoxalate sera réservé aux grands constipés (Chevallier).

5. — Autres traitements.

Parmi les médicaments destinés plus spécialement aux troubles nerveux, les calmants, les bains sédatifs ont leur importance. L'organothérapie par le cerveau (Ungley) administrée à raison de 480 gr. par jour pendant 2 à 6 mois, a donné de bons résultats à son auteur, dans six cas. Une thérapeutique nouvelle est celle de Danielopolu et Braumer, qui aurait une action favorable sur les troubles nerveux même employée seule. Ils prescrivent des doses croissantes d'acétylcholine de 0 gr. 02 par jour jusqu'à 0 gr. 05 et 0 gr. 08.

Attirons l'attention sur les inconvénients que peut donner le traitement électrique. Dans notre observation I son effet fut déplorable.

Citons enfin, pour être plus complets, l'Acétylarsan (Bouchut et Froment), le sérum antiperfringens (Weinberg), le kéfir à hautes doses (Faber), le rouge Congo (Massa et Zolezzi), la strychnine, etc.

Il est indispensable de soigner minutieusement toute infection (cystite, etc.) pouvant non seulement gêner notablement l'efficacité du traitement hépatique, mais même mettre en danger la vie du malade.

Conclusions

L'Hépatothérapie est le traitement principal des syndromes neuro-anémiques. Elle améliore presque toujours l'anémie, presque jamais l'anachlorhydrie. Quant aux signes nerveux qui nous intéressent le plus, elle amène exceptionnellement leur guérison totale, elle les améliore dans environ 40 % des cas. La dissociation de son action est donc fréquente, elle dépend des manifestations nerveuses : les psycho-anémies et les polynévro-anémies sont d'un excellent pronostic, mais les médullo-anémies sont améliorées moins souvent, et les formes paraplégiques spastiques ne sont guéries qu'exceptionnellement.

L'Hépatothérapie agit très favorablement sur les anémies hyperchromes (biermériennes vraies avec mégalocytose, ou hyperchromes sans mégalocytose), elle n'a par contre aucune action sur les anémies hypochromes et constitue donc une contre-indication dans celles-ci.

L'Eosinophilie au cours de l'Hépatothérapie peut monter jusqu'à 33 %. Elle est un signe de rénovation sanguine, et n'est pas spécifique du traitement hépati-

que, puisqu'elle se rencontre aussi dans la thérapeutique par les extraits gastriques, et de façon générale dans tous les traitements lorsque ceux-ci sont efficaces.

L'association d'un traitement électrique doit être prescrite avec la plus grande prudence, puisqu'il nous a paru pouvoir entraver l'évolution sanguine favorable.

Vu : le Président de la thèse,
LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALAJOUANINE (Th.). — Sur les syndromes neuro-anémiques (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, n° 20, 25 oct. 1936).
- ALPINE (Mac). — *The Lancet*, p. 643, 1929.
- AUBERTIN (Ch.). — Traitement des anémies graves (Traité de Vidal, t. IX, p. 165).
- AUBERTIN. — Traitement des anémies graves par le foie (Collection « Les Thérapeutiques nouvelles », Baillière 1938).
- AUBERTIN et LEREBoullet (J.). — Eosinophilie au cours du traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de Whipple (Congrès de Médecine de Montpellier, oct. 1929, et *Science médicale pratique*, 1^{er} février 1930, p. 86).
- AUBERTIN et WESTER. — Syndrome neuro-anémique avec amélioration rapide de la paraplégie par l'hépatothérapie (*Soc. Méd. Hôp.*, séance du 20 mai 1932).
- BAKER (B.-M.), BORDLEY (J.) et LONGCOPE (W.-T.). — Influence de l'Hépatothérapie sur les manifestations nerveuses de l'anémie pernicieuse (*American Journal of Medical Sciences*, n° 1, juillet 1932).
- BASTAI (P.). — *Minerva Medica*, n° 14, 1932.
- BAUDOUIN et SCHAEFFER. — Hépatothérapie et S. N. A. (*Paris Médical*, II, p. 243, 1932).
- BETHELL, FRANK (H.) et MILTON-GOLDHAMER S.). — Extrait de foie intra-veineux dans l'anémie pernicieuse (*Am. J. Med. Sc.*, p. 480, 1932).

- BINECHVAR (G. A.). — Traitement de l'anémie de Biermer (Thèse Paris, 1937).
- BLASCHY (R.). — Leberbehandlung bei anämischer Myelose (*Münchener Med. Wochenschrift*, 31 janv. 1930, p. 183).
- BONANNO. — Syndromes neuro- et psycho-anémiques au cours des anémies hypochromes essentielles (*Minerva Medica*, 15 sept. 1936, p. 252).
- BOUCHUT (L.) et FROMENT (R.). — S. N. A. de forme ataxique. Guérison datant de 5 ans. Réapparition de tous les réflexes (*Soc. Méd. Hôp.*, 23 juin 1933).
- BRAUN. — Société Méd. de Kiel (Séance du 12 déc. 1929) in *Gazzetta Osp. e Clin.*, n° 25, 1930.
- CHEVALLIER. — *Journal médical français*, décembre 1937.
- CHOLAKOVA (M^{lle}). — Les S. N. A. A propos de vingt observations inédites (Thèse Montpellier, 1935-1936).
- Congrès allemand de neurologie, Francfort 1936 (*Zeitschrift f. Neurologie u. Psychiatrie*, vol. 158, p. 29).
- CONNERY et GOLDWATER. — Parenteral use of liver extract in the treatment of pernicious anaemia (*Journal of Am. Med. Assoc.*, p. 1060, mars 1932).
- CURSCHMANN. — Action du foie sur les troubles nerveux de l'anémie pernicieuse (*The Lancet*, I, p. 92, 1930).
- CREYX (M.) et RINGENBACH (G.). — Neuro-anémie cryptogénétique avec hyposystolie (Soc. Anatomoclin. de Bordeaux, séance du 20 juin 1936. *Journal de Médecine de Bordeaux*, n° 33, 30 nov. 1936, p. 828).
- CROUZON, MATHIEU et GILBERT-DREYFUS. — S. N. A. Remarquable effet thérapeutique obtenu par la méthode de Whipple (*Revue Neurologique*, II, p. 20, 1927).

- CROUZON. — S. N. A. (*Soc. Méd. Hôp.*, 17 mai 1929, p. 633).
- DAMESHEK et CASTLE. — Extrait de foie par voie parentérale (*Journ. of the Am. Med. Assoc.*, p. 803, sept. 1934).
- DAVIDSON (L. S. P.) et Mc CREE (J. H.). — The phenomenon of reticulation and the alteration of the blood corpuscles after liver therapy (*The Lancet*, 1928, II, p. 1014).
- DAVISON. — Dégénérescence comb. subaiguë de la moelle. Modifications consécutives à l'Hépatothérapie (*Paris Médical*, 96, 1932).
- DAVISON. — *Arch. of Neurol. and Psychol.*, vol. XXVI., n° 6, p. 1195, 1931.
- *Arch. of Neurol. and Psychol.*, vol. XXVI, n° 6, p. 1195, 1931.
- DE MORSIER. — Les syndromes psycho-anémiques (*Ann. Médico-Psychol.*, février 1937).
- DEREUX (J.). — S. N. A. Echec du traitement par la méthode de Whipple (*Soc. Méd. Hôp.*, 3 mai 1929, p. 577).
- DESCHAMPS (P. N.) et FROGEZ. — Traitement de l'A. P. par la méthode de Whipple (*Soc. Méd. Hôp.*, 3 février 1928).
- DIMITRACOFF (C.). — Un cas de S. N. A. traité par la méthode de Whipple (*Soc. Méd. Hôp.*, 24 janvier 1930, p. 97, et *Gaz. Hôp.*, n° 13, 12 février 1930).
- DOULCINE et BONDARENKO (E.). — A propos du mécanisme d'action de l'organothérapie dans l'anémie de Biermer (*Le Sang*, p. 1048, 1934).
- DUTHOIT. — S. N. A. à forme polynévritique (*Presse médicale*, n° 64, p. 1281. Réunion médico-chir. des Hôp. de Lille, 1934).
- EDERLEW et KRIECH (H.). — Etude expérimentale de l'extrait hépatique injectable de Gänsölen (*Klin. Woch.*, X, n° 1, 3 janv. 1931).

- FIESSINGER (N.). — Anémie, traitement par la méthode de Whipple (G. Goin, édit.).
- Traitement du S. N. A. par la méthode de Whipple (*Journal des Praticiens*, n° 8, 4 mai 1929, p. 297).
- FLAMENT (R.). — Syndrome neuro-anémique (Soc. belge de Neurol., 28 janv. 1933, et *Revue de Neurologie*, t. 2, p. 202, juil. 1933).
- FONTES et ZERFAS. — Use of liver extract intraveinuous by report of two cases (*Arch. of internat. Med.*, juillet 1932).
- FORTUNESCO (C.) et TUDOR (M.). — S. N. A. et arachnoïdite spinale adhésive (*Arch. de Neurol.*, n° 1, janvier 1937).
- GALLOT (H.-M.). — Les syndromes psycho-anémiques (*Le Documentaire Méd.*, janvier 1936).
- GÄNSSLEN (M.). — *Klinische Wochenschrift*, 1930.
- GOLDKUHLE (E.). — Les psychoses de l'anémie pernicieuse à propos d'un cas guéri après traitement par le Campolon (*Acta psychiatrica et neurologica*, vol. IX, fasc. 1, 2, pp. 29-41, 1934).
- GONDARD. — Les traitements modernes de l'anémie pernicieuse (*Gaz. Hôp.*, n° 86, p. 1153, 24 août 1935).
- GONZALE (R.), LAFORA et BUSTAMANTE (Marino). — Myélite funiculaire de Lichtheim consécutive à l'A. P. Guérison par le traitement hépatique (*Arch. Neur. Biol.*, janvier-février 1932 et *Annales médico-psychol.*, p. 255, 1933).
- GRAVERON. — Thèse Paris, 1939.
- GRINKER-ROY (R.) et KANDEL (E.). — Résultat du traitement des complications nerveuses de l'A. P. (*Arch. int. Méd.*, t. 54, n° 6, pp. 854-871, décembre 1934).
- GUILLAUME (A.-C.). — Le syndrome glosso-gastro-neuro-anémique (*L'Hôpital*, n° 383, mai 1935 B).

- Le syndrome glosso-gastro-neuro-anémique (*L'Hôpital*, n° 384, juin 1935 A).
- Le syndrome glosso-gastro-neuro-anémique, la maladie de Lichteim et les gastrites anémiantes (*L'Hôpital*, n° 385, juin 1935).
- HAMPSON (A.-C.). — *The Lancet*, p. 22, 1929.
- HAUTEFEUILLE et BRAILLON (Ph.). — S. N. A., type Lichteim (*Gaz. méd. de Picardie. Bull. de la Soc. de Méd. d'Amiens*, juin 1935).
- HEILMEYER (L.). — Diagnostic et traitement des anémies. Résumé des résultats en médecine interne et infantile. Berlin, 1938.
- JACARELLI (E.). — Sindromi neuro-anemiche ed epatoterapia (*Minerva Medica*, I, 532-539, 7 avril 1933).
- JACQUET (P.) et DESBUCQUOIS. — Syndrome neuro-anémique traité par l'ingestion de foie (*Soc. Méd. Hôp.*, 18 janvier 1929).
- JOLTRAIN. — Syndrome anémique et syndrome nerveux (*Bull. de l'Académie Royale de Belgique*, p. 624, 1934).
- JONESCO-SISESTI, VASILESCO (N.-C.) et BRUCKNER (L.). — Syndrome neuro-anémique à forme polynévritique (*Soc. de Neurol. de Paris*, séance du 3 déc. 1936, in *Revue neurol.*, n° 6, décembre 1936).
- KRAUSE. — Echec de l'hépatothérapie dans les manifestations nerveuses de l'anémie pernicieuse (*Klin. Woch.* Berlin, 19 nov. 1929).
- LARUELLE (L.) et MASSION-VERNIORY (L.). — Les neuro-anémies (*Paris médical*, 5 oct. 1935).
- LHERMITTE (J.). — Les S. N. A. (*Gaz. Hôp.*, n° 42, 25 mai 1935).
- LIAN (C.) et HEIMANN (M^{lle} V.). — Le traitement de Whipple dans l'anémie des azotémiques (*Soc. Méd. Hôp.*, p. 93, 18 janv. 1929).

- LOMBARD. — Thèse Nancy, 1938.
- LOTTIG. — Etude de l'influence de l'hépatothérapie sur les lésions médullaires dans l'anémie de Biermer (*Münch. Med. Woch.*, p. 858, 1928).
- MASSON (L.). — S. N. A. amélioré par l'hépatothérapie (*Jour. of Am. Med. Assoc.*, p. 1527, 1928).
- MESTER. — Au sujet du traitement des troubles nerveux dans l'A. P. (*Med. Klin.*, XXX, n° 15, p. 513, 13 avril 1934 et *Journ. of Am. Med. Assoc.*, p. 2072, 1934).
- MICHAUD (L.). — Anémie de Biermer et sclérose combinée (*Schweiz. Med. Woch.*, LXI, p. 827, 29 août 1931 et *Journal de Phys. et Pathol.*, p. 1056, 1932).
- MIGNEN. — Anémie pernicieuse : valeur et difficultés du traitement (Thèse Paris, 1939).
- MINOT (G.-R.) et MURPHY (W. P.). — Treatment of pernicious anæmia by a special diet (*Journ. of Am. Med. Assoc.*, t. LXXXVII, p. 470, 14 août 1926).
- MINOT, MURPHY et COHN (E. J.). — Le traitement de l'anémie pernicieuse par un régime riche en foie ou par un extrait de foie (*Ann. de Méd.*, t. 23, p. 319, avril 1928).
- MINOT, MURPHY et STETSON (R. P.). — The response of the reticulocytes particularly in pernicious anæmia (*Am. Journ. Med., Sc.*, n° 5, t. CLXXV, 1928).
- MONIER-VINARD (R.). — Considérations sur les S. N. A. (*Rev. c. P. et Th. Neurol. et Psych.*, 1930).
- MOURAS (B. M. G.). — Traitement par un extrait opothérapique des anémies pernicieuses (Thèse Paris, 1937).
- NORDMAN. — Syndromes neuro-anémiques (*Loire médicale*, mars 1937, n° 2).
- OLMER (J.). — L'hépatothérapie dans les syndromes neuro-anémiques (*Nutrition*, n° 2, 1937).

- L'hépatothérapie dans les syndromes neuro-anémiques (*Strasbourg médic.*, n° 8, 15 mars 1938).
- OSVADELLA (Guido). — Anémie pernicieuse, médullaire funiculaire, syndrome de Lichteim et hépatothérapie (*Minerva Medica*, t. 1, n° 25, 23 juin 1931 ; *Paris médical*, p. 202, 4 nov. 1931).
- PAULIAN et ARICESCO. — Quelques cas de S. N. A. (*Spitalul*, 1930).
- PICARD (R.). — Syndrome neuro-anémique. Action dissociée du traitement de Whipple qui impressionne favorablement l'anémie mais est sans action sur le syndrome neurologique (*Soc. Méd. Hôp.*, XLV, n° 7, p. 313, 22 février 1929).
- Anémie pernicieuse avec syndrome neuro-anémique traitée par la méthode de Whipple. Effets dissociés du traitement. Le traitement de Whipple n'a qu'une action symptomatique (*Gaz. Méd. de Nantes*, n° 6, p. 121, 15 mars 1929).
- PRYLUECKI (N.). — Affections nerveuses au cours de l'anémie pernicieuse et traitement hépatique (*Warszawski Czasnik Lekarski*, t. VII, 17 et 24 avril, 1^{er} mai 1930. — *Paris médical*, p. 54, 25 mars 1931).
- RAMOND (L.). — Syndrome neuro-anémique (*Presse méd.*, n° 54, juill. 1935).
- RICHARDSON. — Pernicious anemia ; the results of treatment with liver or its derivatives in sixty-seven cases (*New England J. M.*, 200, p. 540, 1929).
- RISER et SOREL. — Syndrome neuro-anémique (*Soc. neurol. Paris*, p. 268, 5 juillet 1928).
- ROGER (H.). — Formes cliniques des S. N. A. (*Sud Méd. et Chir.*, n° 2175, 15 janvier 1936).
- ROGER et OLMER. — Polynévrite neuro-anémique des membres supérieurs (*Soc. neurol. Paris*, séance du 9 janvier 1936, in *Revue neurol.*, n° 1, janvier 1936).

- ROGER et OLMER. — Les syndromes neuro-hématiques 1936 (On y trouvera la bibliographie complète jusqu'en 1935).
- ROMIEUX (H.). — Syndromes neuro-anémiques, étude clinique (Thèse Paris, 1938).
- ROSU (N. G.). — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique du S. N. A. (Thèse Bucarest, n° 3366, 1929).
- SCHILLING (V.). — (*Munch. Klin.*, 1927, *Klin. Woch.*, 1928, *Deutsche Med. Woch.*, 1929, *Ver. Ges. Inn. Med.*, 1930, etc.).
- SCHULTEN. — Quelques échecs de l'Hépatothérapie dans l'anémie pernicieuse et leurs causes (*Munch. Med. Woch.*, 10 janv. 1930).
- SEGALL. — Les psycho-anémies (Thèse Paris, 1931).
- STORA (E.). — De l'action des traitements modernes de l'anémie pernicieuse sur l'évolution des syndromes neuro- et psycho-anémiques (*Bull. gén. de Thérapeutique*. Revue des thèses, 1930).
- SUZMAN. — Effet de l'hépatothérapie sur cent cas de dégénérescence comb. subaiguë de la moelle (*Transaction Am. Neur. Assoc.*, p. 339, 1931).
- TZANCK. — Traitement des anémies graves par les extraits hépatiques (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 juillet 1928).
- UNGLEY (C. C.) et SUZMAN (M.). — *Brain*, 52, 271, 1929.
- VAN GEHUCHTEN (P.). — Les neuro-anémies (*Zeitschr. f. Neurol. Baden*, n° 2, 1934. In *Revue neurol.*, n° 1, 1935).
- VEDEL, VIDAL (J.) et CHAPTAL. — Anémie aplastique compliquée de paraplégie spasmodique et traitée par la méthode de Whipple (*Soc. des Sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, p. 433, 1928).

VÉRAN (P.). — Le traitement actuel de l'anémie pernicieuse (*Revue de Médecine*, p. 325, 1929 et bibliographie).

VOIZOT (P.). — L'opothérapie hépatique injectable dans le traitement des anémies graves (Thèse Paris, 1931).

WEIL (P. E.). — *Le Sang*, n° 3, 1928.

— Les cas d'anémies biarmériennes résistant au traitement hépatique (*Le Sang*, n° 4, 1929).

— Syndrome neuro-anémique (*Le Sang*, n° 4, 1931).

WEIL et CAHEN. — Sur un cas de syndrome psycho-anémique. Guérison par les transfusions et la méthode de Whipple (*Soc. méd. Hôp.*, 8 juin 1928).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE I. — <i>Résumé clinique des syndromes neuro-anémiques</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Observations cliniques</i>	16
CHAPITRE III. — <i>Etude de l'hépatothérapie dans les syndromes neuro-anémiques</i>	25
1. — Administration.....	25
2. — Posologie.....	27
3. — Intolérances et inconvénients. Contre-indications.....	30
4. — Mécanisme d'action.....	31
5. — Résultats cliniques.....	34
6. — Résultats hématologiques.....	41
7. — Echees.....	44
CHAPITRE IV. — <i>Association à d'autres traitements</i>	46
CONCLUSIONS.....	49
BIBLIOGRAPHIE.....	51
